Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Tierexperimentelle Studien über den Einfluß von Oxy-äthyl-theophyllin auf die durch Nikotin erzeugte Diuresehemmung.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

KURT WILLNER
aus Aschaffenburg

WÜRZBURG 1954

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Tierexperimentelle Studien über den Einfluß von Oxy-äthyl-theophyllin auf die durch Nikotin erzeugte Diuresehemmung.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

KURT WILLNER
aus Aschaffenburg

WÜRZBURG 1954

Tag der mündl. Prüfung:

20. Dez. 1954

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Referent: **Professor Dr. Dr. W. Neumann**

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern
und meinem Patenonkel
Dr. Oswald Rothaug
gewidmet.

Übersicht

Seite

Einleitung 1

Methode und Versuchsanordnung 3

Versuche über die Wirkung von Oxy-äthyl-theophyllin an der Ratte 4

Versuche über die diuretische Wirkung des Oxy-äthyl-theophyllins bei der unter dem Einfluß des Nikotins stehenden Ratte 10

Besprechung der Ergebnisse 16

Zusammenfassung 18

Literaturverzeichnis 20

Einleitung

J. H. BURN und Mitarbeiter (1) untersuchten erstmalig systematisch an Ratten und Menschen die Gründe der durch Nikotin hervorgerufenen Diuresehemmung. Diese und spätere Versuche anderer Autoren (WALKER (2), TAYLOR und WALKER (3)) ließen den Schluß zu, daß es sich hierbei um eine Hemmung durch endogenes Adiuretin handelt, die z. B. bei Nikotingaben an hypophysektomierten Ratten ausbleibt. BÜLBRING u. a. (4) wiesen am narkotisierten Hund eine Koronardurchblutungshemmung durch Nikotin nach, die genau der durch Infusion von Hypophysen-Hinterlappen- (HHL-) Extrakt erzeugten Herzkranzgefäßverengerung entsprach. Dieser Koronareffekt, der die Vasopressinkomponente des HHL erfaßt, bestätigt ebenfalls die Ansicht, daß das Nikotin eine Stimulierung der HHL-Hormone bewirkt, vermutlich durch Reizung der Nuclei supraoptici und paraventriculares des Zwischenhirns, die nach neuesten Anschauungen (BARGMANN (5), HILD und ZETLER (6)) als eigentliche Produktionsstätten der HHL-Hormone in Frage kommen, während die Hypophyse lediglich das Speicherorgan darstellen soll.

Wie bekannt, greift das Adiuretin an der Niere selbst an. Das Hormon bewirkt hier eine Hemmung der Diurese im Sinne einer Harnkonzentration, d. h. Lenkung des Blutstromes auf die Glomeruli. Bei Fehlen des Hormons steigt der Druck in den Tubuluskapillaren, wodurch eine Rückresorption von Wasser in den Tubuli aus dem Glomerulusfiltrat ins Blut nicht mehr erfolgt (Diabetes insipidus, FREY, E. (7)). Ist das Adiuretin wirksam, so füllen sich die Glomerulusgefäße stark mit Blut, während der Blutstrom zu den Tubuli gestoppt wird (FREY, E. und FREY, J. (8)). Der hohe Druck der Glomerulusgefäße, der auch auf dem provisorischen Harn lastet, bewirkt also eine Wasserrückresorption in den Tubuli, wo die Kapillaren unter geringem statischen, jedoch normalem kolloidosmotischem Druck stehen. Die Aufnahmefähigkeit der Tubuluszellen wird dabei durch HHL-Hormon nicht vermehrt, sondern sie resorbieren das Wasser bis zur — unter den gegebenen osmotischen Druckverhältnissen — maximalen Wirkung (GOODMAN & GILMAN (9)). Andere Autoren (POULSSON; IVERSEN, JAKOBSEN und BING zitiert nach MØLLER (10)) sehen unter Anerkennung der Filtrations-Rückresorptions-Theorie keinen Glomeruluseffekt, da die mit Kreatinin-Clearance bestimmte Größe der Ultrafiltration nicht verändert werde, trotz ausgesprochen antidiuretischer Wirkung von HHL-Hormon.

Auch bezüglich des Mechanismus' der Xanthinkörperdiurese sind die heutigen Auffassungen durchaus noch nicht einheitlich. Die Xanthinderivate (Coffein, Theobromin, Theophyllin) lassen bei onkometrischen Versuchen eine Blutdurchflußzunahme erkennen, die hauptsächlich auf

Gefäßerweiterungen im Glomerulusgebiet beruht (FREY, E. und FREY, J. (8)). Ebenso steigt nach JANSSEN und REIN bei Versuchen mit der Thermostromuhr die Durchflußgeschwindigkeit des Blutes in der Niere. Die gesteigerte Diurese läßt dabei den Harn blutähnlicher werden, d. h. Gefrierpunktserniedrigung und NaCl-Konzentration nähern sich der des Blutes. Auch an der cyanvergifteten Froschniere, bei der die Tubuli gesondert ausgeschaltet sind, zeigt sich die Wirkung der Xanthine noch voll. Es ist aber nicht nur die Durchblutung der Niere bzw. die der Glomeruli gesteigert, sondern es vermehrt sich auch die Anzahl der „aktiven" Glomeruli (FREY, E. (7)). Die Diureseförderung durch Xanthine geht nach Ansicht anderer Autoren (SAGER; BERGLUND und SUNDH, nach MØLLER (10)) ohne Steigerung der Ultrafiltration vor sich. Sie erklären sie mit einer spezifischen Hemmung der NaCl-Rückresorption, was naturgemäß eine erhöhte Wasserausscheidung zur Folge habe. Neben einer Erhöhung der Ausscheidung von NaCl, Harnstoff und Wasser, wodurch die Annahme berechtigt erscheint, daß die Xanthine auch eine verminderte Rückresorption in den Tubuli bewirken, stellte man mit der Clearance-Methode (p-Amino-Hippursäure- und endogene Kreatinin-Clearance) jedoch eine Vergrößerung des Glomerulusfiltrates und des Nierenplasmastromes fest (nach SCHWALB und HENSEL (11)).

Den Xanthinen kommt im übrigen bekanntlich eine zentral erregende Wirkung auf das Großhirn zu, die bei Coffein am stärksten, bei Theophyllin wesentlich schwächer, bei Theobromin überhaupt nicht zu finden ist. Jedoch hat dagegen das Theophyllin einen eindeutig spasmolytischen Effekt auf die Herzgefäße und senkt den Blutdruck (MØLLER (10)).

Außer der die Hypophyse stimulierenden Wirkung und den bekannten Einflüssen auf Atmung, Puls (Carotissinusreiz, vegetative Zentren) und Magen-Darmbewegungen (EICHHOLTZ (12)), stellte GOTSEV (13) am narkotisierten Hund bei i. v. Verabreichung von Nikotin eine Kontraktion der Nierengefäße fest, die jedesmal mit einer Erhöhung des Blutdruckes einherging. Die Blutdruckerhöhung ist eine Adrenalinwirkung, wie man an der dekapitierten Katze (EICHHOLTZ (12)) sah, u. müßte eigentlich eine Erhöhung der Diurese nach sich ziehen (HOLTZ und CREDNER (14)). Nach alleinigen Adrenalin-Gaben verengen sich die Gefäße, so auch die Nierengefäße. Jedoch liegt die Schwellendosis etwa 100 x höher als die der anderen Gefäßgebiete, so daß sich an der Niere der Blutdruck voll auswirken muß (FREY, E. (7)). Diese diuresefördernde Wirkung des gleichzeitig ausgeschütteten Adrenalins wird jedoch allem Anschein nach völlig durch die nikotinbedingte Adiuretin-Antidiurese verdeckt. Nach hohen Adrenalingaben (wenn sich also auch die Nierengefäße kontrahieren) tritt eine Diuresehemmung ein, die jedoch nicht lange anhält, da Adrenalin sehr rasch vom Körper abgebaut wird. Nach i. v.-Verabreichung sieht man diesen Effekt nur wenige Minuten (Versuche am Menschen, MØLLER (10)), so daß er im Zusammenhang mit unseren Betrachtungen kaum ins Gewicht fallen dürfte.

Angaben über eine pharmakologische Aufhebung der nikotinbedingten Antidiurese fehlen bisher in der Literatur. GOODMAN & GILMAN (9) haben lediglich festgestellt, daß eine Infusion von hypertonischer Kochsalzlösung eine osmotische Diurese zur Folge habe, die durch HHL-Hormon nicht gehemmt werde. De MUYLDER, LINDQUIST und ROWE sahen ein Absinken der Harnmenge nach dem Hormon (nach FREY, E. (7)) bei der Filtrationsdiurese.

In der vorliegenden Arbeit soll nun die Frage untersucht werden, ob Xanthinderivate in der Lage sind, bei Ratten eine durch Nikotin hervorgerufene Diuresehemmung aufzuheben. Die engen Beziehungen zwischen Nikotin und endokriner Steuerung des Wasserhaushaltes verlangen zwangsläufig auch die Beobachtung der Xanthindiurese bei direkter Einwirkung von HHL-Hormon und den Vergleich beider Ergebnisse.

Methode und Versuchsanordnung

Nach den Vorschriften der Internationalen Pharmakopoe (15) — nach denen auch J. H. BURN (1) arbeitete — wurden bei jedem Versuch 16 männliche weiße Ratten verwendet. Das Futter wurde ihnen über Nacht, also etwa 12 — 16 Stunden vor Versuchsbeginn weggenommen; Wasser erhielten sie nach Belieben. Das Gewicht der Ratten betrug zwischen 120 — 250 g. Am Anfang des Versuches wurde allen 16 Ratten warmes Wasser (5 % des Körpergewichts) mittels einer Schlundsonde in den Magen sondiert. Unmittelbar danach erhielten die ersten 8 Ratten (2 Vierergruppen = Testgruppen) Oxy – äthyl – theophyllin subcutan und zwar jeweils in 0,2 ccm physiologischer NaCl-Lösung pro 100 g Ratte. Die übrigen 8 Ratten (2 Vierergruppen = Kontrollgruppen) erhielten statt dessen nur 0,2 ccm physiologischer NaCl-Lösung pro 100 g Ratte. Der Urin wurde in Meßzylindern aufgefangen, wobei immer je 4 Ratten in einem Stoffwechselkasten zusammensaßen. Die Ablesung des Harnstandes in den Meßzylindern erfolgte viertelstündlich und die gemessenen Harnmengen wurden notiert. Die im folgenden gezeigten Kurven stellen Gauss'sche Kurven dar, die den jeweiligen viertelstündlichen Diurese-Zuwachs erkennen lassen. Diese Versuchsanordnung gilt für die im Abschnitt A beschriebenen Versuche, in denen die alleinige Wirkung des Oxy—äthyl—theophyllins geprüft wurde.

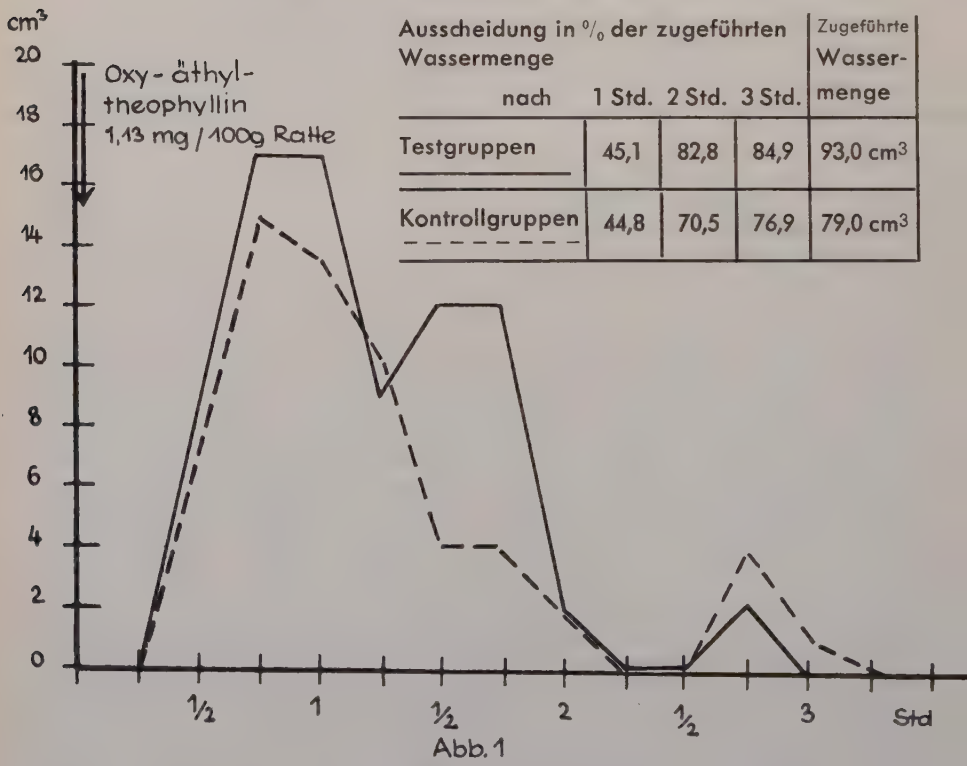
In den Versuchen des Abschnitts B erhielten alle 16 Ratten eine halbe Stunde nach der Intubation bei derselben Methodik wie oben außerdem noch l—Nikotin—bitartrat subcutan wieder jeweils in 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte. In einem Versuch (Abb. 10) wurde statt Nikotin das HHL-Präparat Tonephin, ebenfalls in 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte, s. c. injiziert.

Die Dosen der verwendeten Präparate „Oxy — äthyl — theophyllin" (=Cordalin) und „l—Nikotin—bitartrat" wurden so gewählt, daß ihre Wirkung den in Klammern angegebenen „Theophyllin-" bzw. „Nikotinbase"-Gewichtseinheiten entspricht. Nach Angaben der Firma „Chemie-

werke Homburg A. G.", Frankfurt/Main, sind 0,226 g Oxy-äthyl-theophyllin in ihrer Wirkung 0,2 g Theophyllin gleichzusetzen. 4,81 mg l-Nikotin-bitartrat entsprechen nach Angaben der Firma „E. Merck, Pharm. Fabrik", Darmstadt, 2,5 mg Nikotinbase.

Die Beurteilung der Kurven des Abschnitts A erfolgte nach dem Zeitpunkt des Diuresegipfels, nach der Ausscheidungsmenge nach 1, 2 und 3 Stunden und durch Vergleich der Ausscheidung von Test- und Kontrollgruppen. Im Abschnitt B wird außerdem noch (nach dem Beispiel der Internationalen Pharmakopoe (15)) die sog. „Halbe Ausscheidungszeit" diskutiert, d.h. die Zeit in Minuten, innerhalb der bei den Tieren die halbe Gesamtausscheidung erfolgt ist.

A) Versuche über die Wirkung von Oxy-äthyl-theophyllin an der Ratte



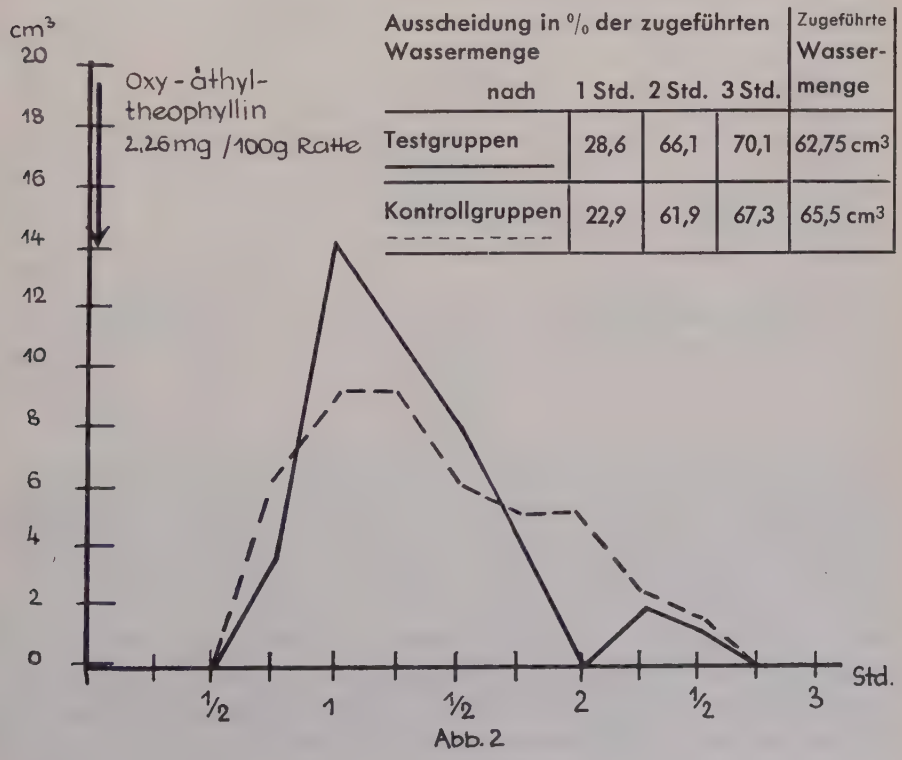
Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	Zugeführte Wassermenge
Testgruppen	45,1	82,8	84,9	93,0 cm³
Kontrollgruppen	44,8	70,5	76,9	79,0 cm³

Abb. 1

Bei dem Versuch der Abb. 1 erhielten die Testgruppen nach der Intubation 1,13 mg Oxy-äthyl-theophyllin (= 1,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiol. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c. Die Kontrollgruppen erhielten zum selben Zeitpunkt 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c.

Nach einer Stunde (aus der Tabelle ersichtlich) hatten die Testgruppen von der zugeführten Wassermenge 45,1%, die Kontrollgruppen 44,8%, nach 2 Stunden die ersteren 82,8% gegenüber 70,5% der letzteren wieder ausgeschieden. Die Werte nach 3 Stunden verhalten sich wie 84,9 zu 76,9%. Man sieht also, daß besonders nach 2 Stunden die Ratten, denen Oxy-äthyl-theophyllin gegeben wurde, deutlich mehr ausschieden, als die Tiere, die kein Diuretikum erhielten. In der Abb. 1 deutet die ausgezogene Linie die Ausscheidung in ccm der Testgruppen, die punktierte Linie die der Kontrollgruppen an. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Theophyllingabe und gleichzeitigen Zuführung der Wasser-menge mit der Schlundsonde an. Der mittlere Diuresegipfel wird bei den Testgruppen etwa 1 bis $1^1/_2$ Stunden nach Versuchsbeginn erreicht.

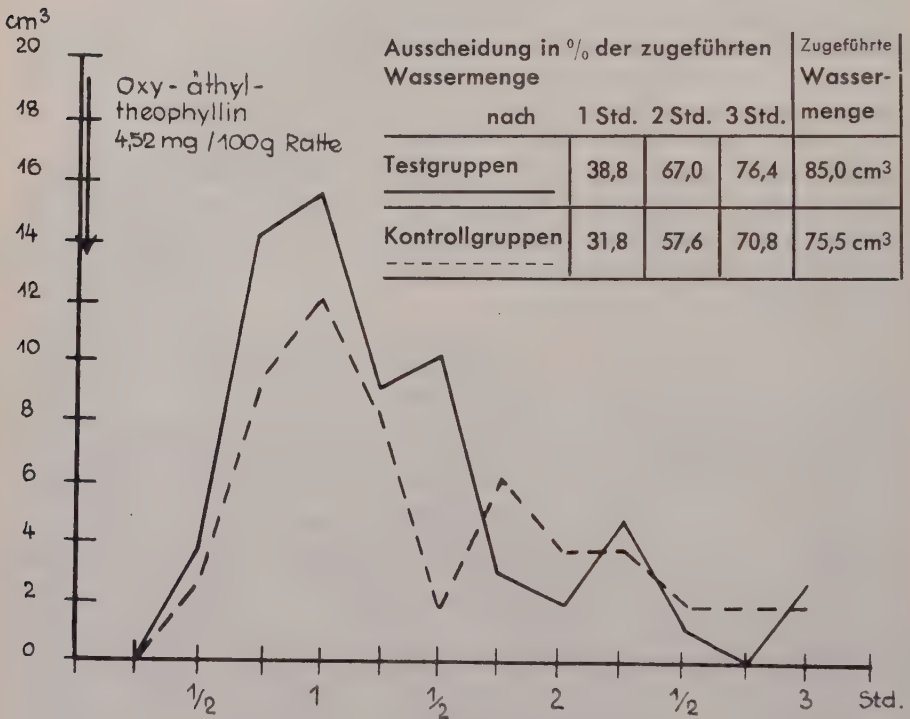
In der Abb. 2 wurden den beiden Testgruppen bei der gleichen Ver-suchsanordnung 2,26 mg Oxy-äthyl-theophyllin (=2,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c. verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten wieder 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c.



Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	Zugeführte Wasser-menge
Testgruppen	28,6	66,1	70,1	62,75 cm³
Kontrollgruppen	22,9	61,9	67,3	65,5 cm³

Abb. 2

Die Testgruppen hatten nach einer Stunde 28,6%, die Kontrollgruppen in der gleichen Zeit 22,9% ausgeschieden. Nach 2 Stunden war die Ausscheidung der Testgruppen mit 66,1% gegenüber den Kontrollgruppen um 4,2%, nach 3 Stunden noch um 2,8% größer. Der mittlere Diuresegipfel liegt auch hier etwa 1 bis $1^1/_2$ Stunden nach Versuchsbeginn (Testgruppen).



Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	Zugeführte Wassermenge
Testgruppen	38,8	67,0	76,4	85,0 cm³
Kontrollgruppen	31,8	57,6	70,8	75,5 cm³

Abb. 3

Aus der Tabelle der Abb. 3 läßt sich unschwer erkennen, daß sämtliche 3 Ablesungen, besonders wieder die nach 2 Stunden, deutlich die Wirkung des Oxyäthyltheophyllins erkennen lassen. Der Diuresegipfel der Testgruppen liegt hier etwa zwischen 1 und $1^1/_4$ Stunden.

Bei diesem Versuch erhielten die Testgruppen 4,52 mg Oxyäthyltheophyllin (≙ 4,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c., die Kontrollgruppen anstelle des Diuretikums wieder 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c.

Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	Zugeführte Wassermenge
Testgruppen	35,8	61,5	73,7	78,0 cm³
Kontrollgruppen	23,8	60,7	76,2	84,0 cm³

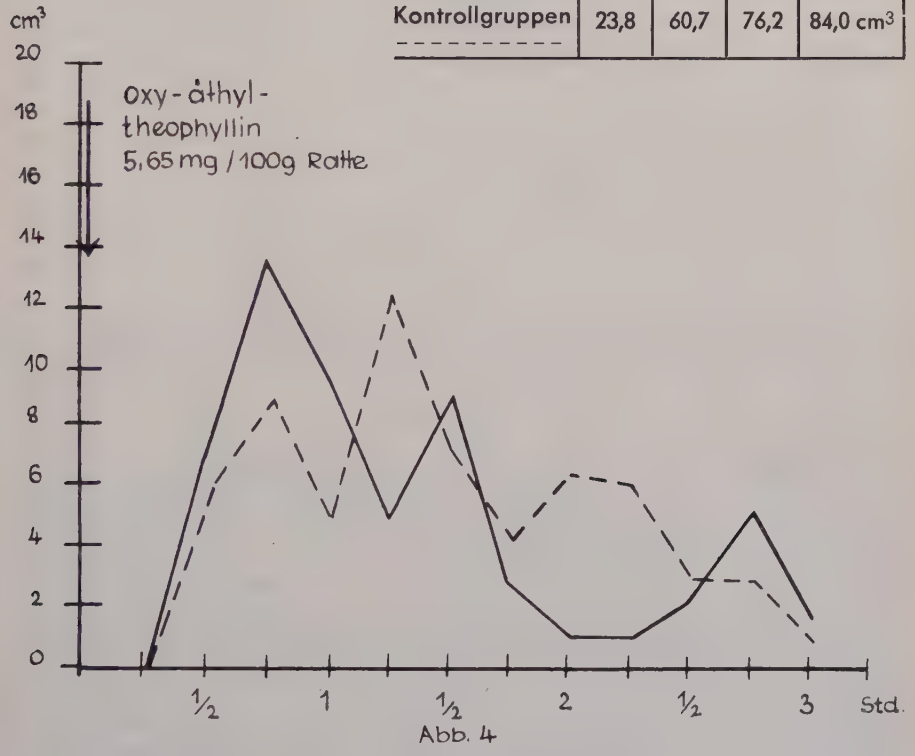
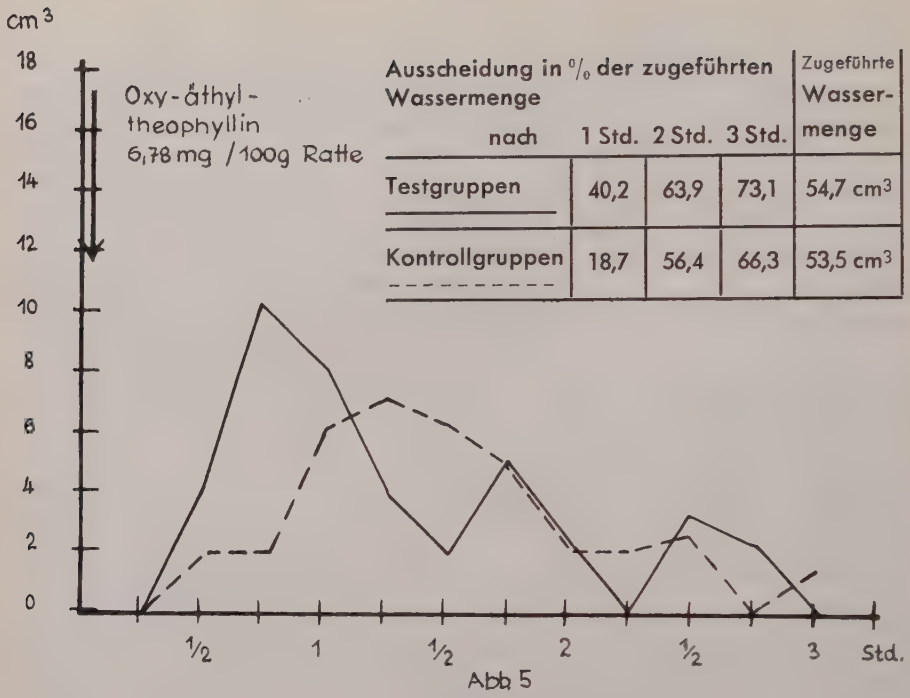


Abb. 4

Die Abb. 4 zeigt — bei Verabreichung von 5,65 mg Oxy-äthyl-theophyllin (=5,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c., die Kontrollgruppen dafür 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c. — besonders nach 1 Stunde, daß die Tiere, denen das Diuretikum injiziert wurde, wesentlich mehr ausschieden als die, die keines erhielten. Bei den 2- und 3-Stundenwerten ist in dieser Abbildung kein wesentlicher Unterschied zu erkennen. Der mittlere Diuresegipfel liegt hier etwa zwischen 1 und $1^1/_4$ Stunden nach Versuchsbeginn.



Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	Zugeführte Wassermenge
Testgruppen	40,2	63,9	73,1	54,7 cm³
Kontrollgruppen	18,7	56,4	66,3	53,5 cm³

Abb. 5

In der Abb. 5 — die Testgruppen erhielten hier 6,78 mg Oxy-äthyl-theophyllin (≙ 6,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte, die Kontrolltiere 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c. — ist wieder besonders der 1-Stundenwert — wie in Abb. 4 — hervorzuheben. Die Ratten der Testgruppen schieden hier nach 1 Stunde mehr als das Doppelte der Kontrollgruppen aus, während die Unterschiede bei den 2- und 3-Stundenwerten bei weitem nicht mehr so hoch waren. Der Höhepunkt der Diurese beim Theophyllin liegt in der Abb. 5 etwa zwischen $^3/_4$ und 1 Stunde nach Versuchsbeginn.

Beim letzten Versuch des Abschnitts A (Abb. 6) wurden 4 Vierergruppen verwendet. Die ersten 4 Ratten erhielten 1,13 mg Oxy-äthyl-theophyllin (≙ 1,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c., die nächsten 4 Ratten 3,39 mg Oxy-äthyl-theophyllin (≙ 3,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c., die 4 Ratten der Gruppe III 5,65 mg Oxy-äthyl-theophyllin (≙ 5,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c., während die Gruppe IV als Kontrolle fungierte.

Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge				Zugeführte Wassermenge
nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	
Testgruppe I 1,13 mg/100 g Ratte	49,7	84,5	84,5	40,25 cm³
Testgruppe II 3,39 mg/100 g Ratte	48,7	84,5	89,7	39,0 cm³
Testgruppe III 5,65 mg/100 g Ratte	43,3	68,5	68,5	39,25 cm³
Kontrollgruppe 0,2 cm³ NaCl/100 g R.	17,3	66,6	69,5	34,5 cm³

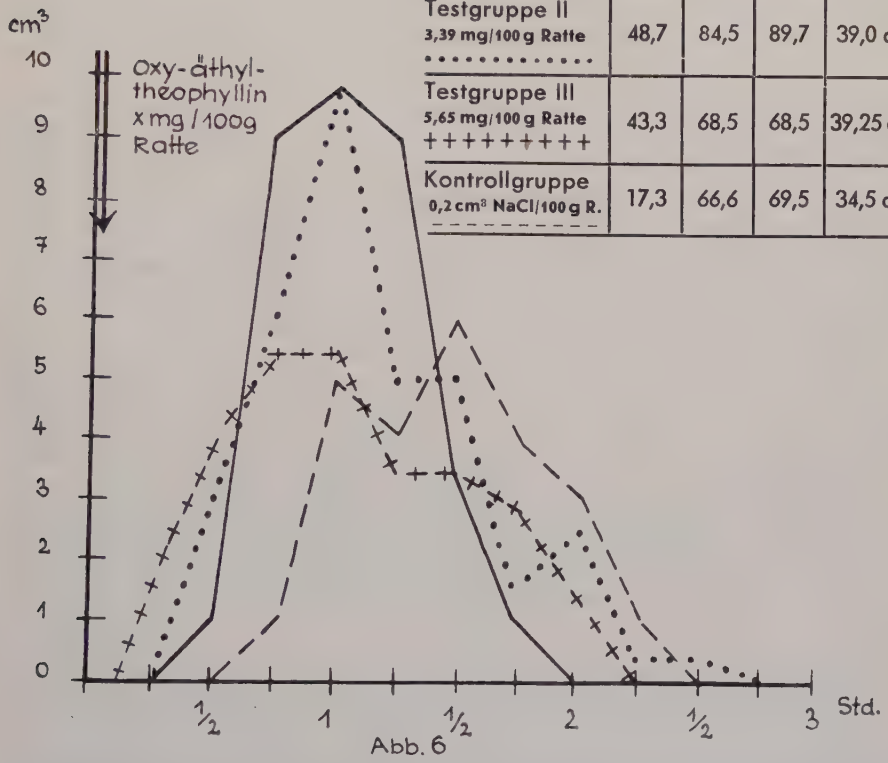


Abb. 6

Vergleicht man nun besonders die I. Gruppe (1,13 mg Oxy-äthyl-theophyllin) und die III. Gruppe (5,65 mg Oxy-äthyl-theophyllin) mit der Kontrolle, so sieht man, daß bei kleinen Dosen des Diuretikums der Diureseunterschied nach 2 Stunden deutlich wird, bei großen Dosen dagegen schon nach 1 Stunde. Außerdem läßt sich bei diesem Versuch zeigen, daß größere Theophyllin-Dosen bei der Ratte den Diuresegipfel nach links verschieben, d. h. die Diurese schneller ablaufen lassen.

Im allgemeinen läßt sich aus diesen Versuchen schließen, daß bei unseren Versuchstieren der Gipfel der durch Oxy-äthyl-theophyllin hervorgerufenen Diurese etwa 45–90 Minuten nach Versuchsbeginn erreicht wird.

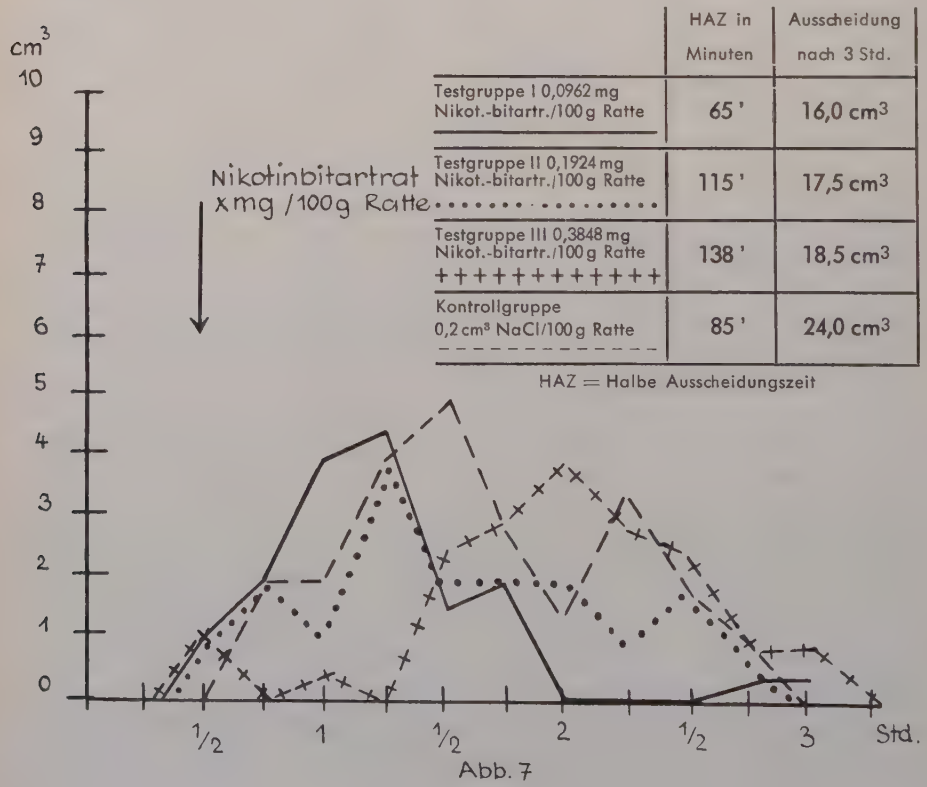
B) Versuche über die diuretische Wirkung des Oxy-äthyl-theophyllins bei der unter dem Einfluß des Nikotins stehenden Ratte.

In diesem Abschnitt soll die Frage untersucht werden, ob das Xanthinderivat eine durch Nikotin hervorgerufene Diuresehemmung aufheben kann.

Die Methodik wurde bereits im Kapitel „Methode und Versuchsanordnung" beschrieben.

Das Nikotinsalz wurde allen 16 Ratten $^1/_2$ Stunde nach der Wasserintubation subcutan injiziert. Es wirkt nach etwa 10–20 Min. (BURN (1)), so daß ca. 45 Min. nach der Wassergabe eine Diuresehemmung eintritt, also vor Erreichen des Gipfels der normalen Diurese.

Im ersten Versuch des Abschnitts B sollte die minimalwirksame Nikotindosis an unseren Ratten ermittelt werden; BURN (1) gibt sie mit 0,25 mg (Nikotinbase) an.



	HAZ in Minuten	Ausscheidung nach 3 Std.
Testgruppe I 0,0962 mg Nikot.-bitartr./100 g Ratte	65 '	16,0 cm³
Testgruppe II 0,1924 mg Nikot.-bitartr./100 g Ratte	115 '	17,5 cm³
Testgruppe III 0,3848 mg Nikot.-bitartr./100 g Ratte	138 '	18,5 cm³
Kontrollgruppe 0,2 cm³ NaCl/100 g Ratte	85 '	24,0 cm³

HAZ = Halbe Ausscheidungszeit

Abb. 7

Bei diesem Versuche fanden 4 Vierergruppen Ratten Verwendung. Es erhielten in 0,2 ccm physiolog. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c. $^1/_2$ Std. nach der Wasserintubation:

Die Gruppe I (4 Ratten) 0,0962 mg l-Nikotin-bitartrat (=0,05 mg Nik.-Base)
" " II " 0,1924 mg " " (=0,1 " ")
" " III " 0,3848 mg " " (=0,2 " ")
" " IV " (Kontrolle) nur 0,2 ccm NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c.

Die Abb. 7 zeigt, daß bei den Tieren, die 0,1924 mg l-Nikotin-bitartrat (=0,1 mg Nikotinbase) erhielten, eine deutliche Hemmung der Diurese 15 Minuten nach der Injektion eintritt. Nur hielt bei dieser geringen Dosis die Wirkung nicht sehr lange an. Aber diese kleine Menge ist immer noch in der Lage, wie der Versuch zeigt, die Hypophyse zu stimulieren und zur Abgabe des antidiuretischen Prinzips zu zwingen. Bei 0,3848 mg l-Nikotin-bitartrat (=0,2 mg Nikotinbase) ist der diurese-hemmende Effekt naturgemäß stärker. Aus der linken Hälfte der Tabelle der Abb. 7 sind die „Halben Ausscheidungszeiten" (HAZ) zu erkennen, die – wie schon erwähnt – angeben, nach wieviel Min. die Hälfte der ausgeschiedenen Gesamt-Urinmengen gemessen wurde. Die Gesamt-Urinmengen nach 3 Stunden sind aus der rechten Hälfte der Tabelle ersichtlich.

Ein Vergleich der HAZ zeigt deutlich, daß sie bei den Tieren, die 0,1 mg und 0,2 mg Nikotinbase entsprechende l-Nikotin-bitartrat-Mengen erhielten, wesentlich länger sind als bei der Kontrolle und den Ratten, die nur eine 0,05 mg Nikotinbase entsprechende l-Nikotin-bitartrat-Menge injiziert bekamen, wo keine Hemmung der Diurese mehr gefunden wurde. Der Versuch veranschaulicht, daß bei unseren Ratten die niedrigste diuresehemmende Nikotindosis um mehr als die Hälfte geringer ist als bei den von BURN verwendeten Tieren. Die übrigen Ergebnisse BURN's konnten in anderen Versuchen völlig bestätigt werden.

In der Abb. 8 sieht man die Wirkung der Oxy-äthyl-theophyllins an Ratten, die unter dem Einfluß von Nikotin stehen.

	HAZ in Minuten	Ausscheidung nach 3 Std. 15'
Testgruppen O-äth.-th. + Nik.-bitartrat	67,5	59,5 cm³
Kontrollgruppen Nikot.-bitartrat	116,5	55,0 cm³

Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge				Zugeführte Wassermenge
nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	
Testgr.	40,5	67,7	96,7	60,5 cm³
Kontrollgr.	14,5	40,5	94,2	69,0 cm³

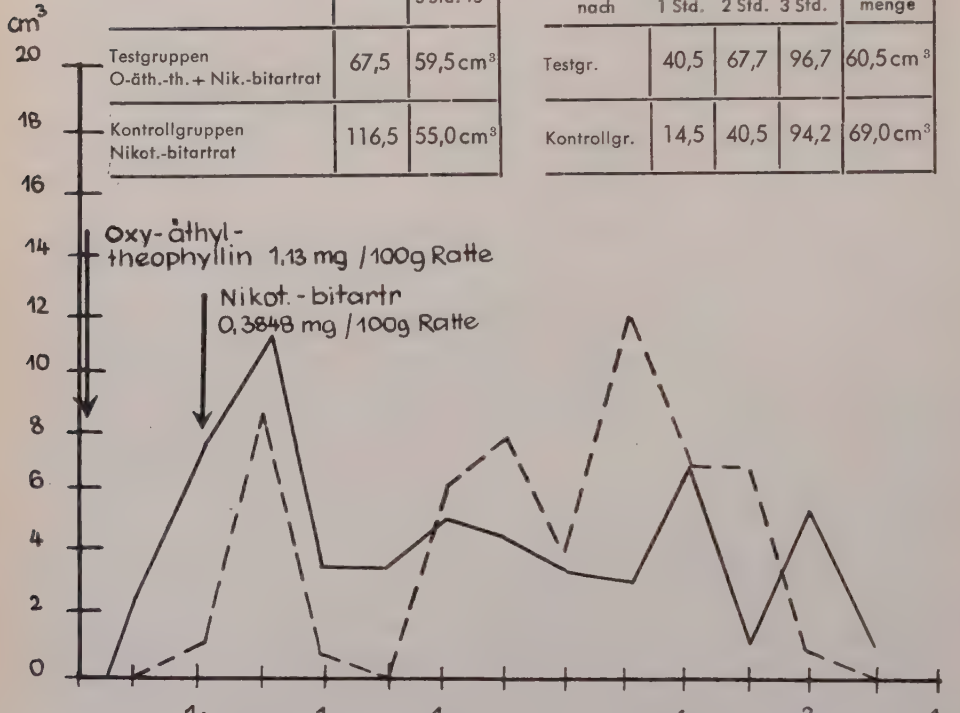


Abb. 8

Die Testgruppen erhielten 1,13 mg Oxy-äthyl-theophyllin (=1,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiol. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte unmittelbar nach der Wassergabe, die Kontrolltiere zum selben Zeitpunkt 0,2 ccm NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c. Eine halbe Stunde nach der Intubation wurden allen Ratten 0,3848 mg l-Nikotin-bitartrat (=0,2 mg Nikotinbase) in 0,2 ccm NaCl-Lösung pro 100 g Ratte subcutan injiziert. Nach einer Stunde bereits hatten die Testgruppen fast 3 x mehr ausgeschieden als die Kontrolltiere. Auch der 2-Stundenwert zeigt noch ein deutliches Übergewicht zugunsten der Testgruppen.

Aus der linken Tabelle sind wieder die HAZ ersichtlich. Die HAZ der Testgruppen ist um etwa 45 Minuten kürzer als bei der Kontrolle. Die Tiere, die Oxy-äthyl-theophyllin erhielten, schieden also bedeutend schneller aus als die, die kein Diuretikum erhielten.

	HAZ in Minuten	Ausscheidung nach 3 Std.
Testgruppen O-äth.-th. + N.-bitartr.	77,5'	72,0 cm³
Kontrollgruppen Nikot.-bitartrat	95'	66,0 cm³

Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	Zugeführte Wassermenge
Testgruppen	40,8	72,8	92,0	78,25 cm³
Kontrollgrupp.	19,8	62,1	81,9	80,5 cm³

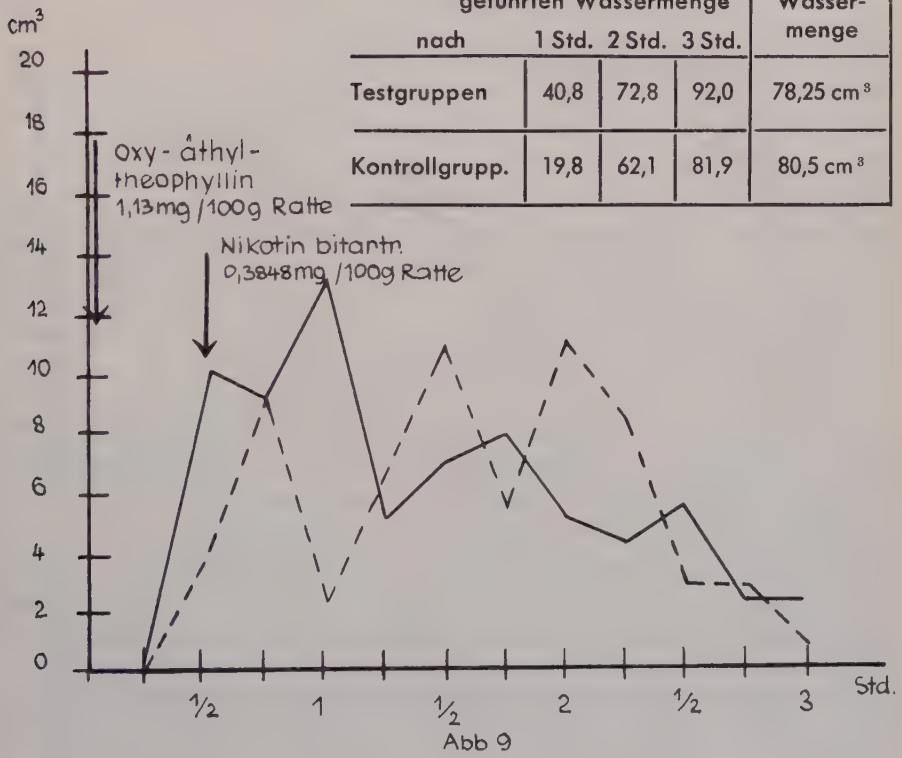
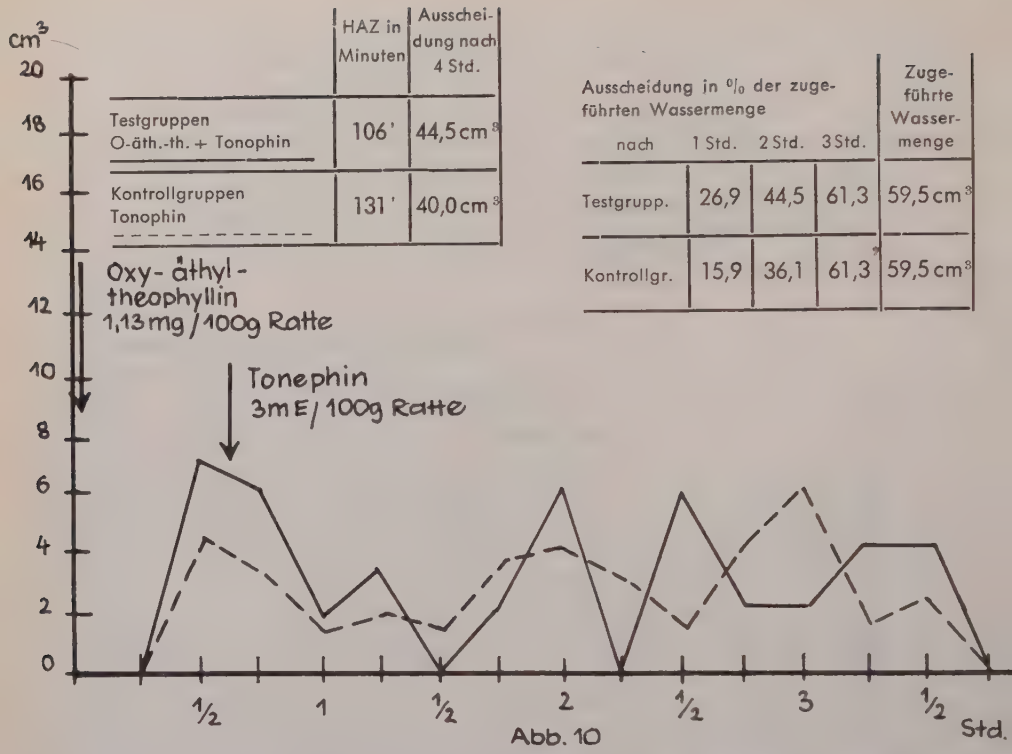


Abb 9

Die Abb. 9 veranschaulicht einen zweiten Versuch dieser Art mit denselben Dosen bei gleicher Versuchsanordnung.

Hier liegt der Diuresegipfel bei den Testgruppen sogar genau bei dem Zeitpunkt, zu dem das Nikotin bei der Kontrolle die stärkste Hemmung zeigt (in der Abb. bei einer Stunde). Dieses Phänomen wiederholte sich jedoch bei allen anderen Versuchen der gleichen Anordnung u. bei gleichen Dosen nicht mehr, dürfte also keine signifikante Bedeutung besitzen.



	HAZ in Minuten	Ausscheidung nach 4 Std.
Testgruppen O-äth.-th. + Tonophin	106'	44,5 cm³
Kontrollgruppen Tonophin	131'	40,0 cm³

Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	Zugeführte Wassermenge
Testgrupp.	26,9	44,5	61,3	59,5 cm³
Kontrollgr.	15,9	36,1	61,3	59,5 cm³

Abb. 10

Zur Nachprüfung der Feststellungen, die in der Einleitung bezüglich der Zusammenhänge zwischen Nikotinwirkung und Adiuretinantidiurese erwähnt wurden, zeigt die Abb. 10 einen Versuch über die Theophyllindiurese bei direkter Einwirkung von HHL-Hormon.

Hier erhielten die Testgruppen 1,13 mg Oxy-äthyl-theophyllin (=1,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiol. NaCl-Lösung s. c. unmittelbar nach der Wassergabe, die Kontrollgruppen 0,2 ccm physiol. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte. Da das HHL-Hormon rascher wirkt, wenn man es direkt injiziert, und der Umweg der Nikotinwirkung über die Hypophyse erspart bleibt, wurden allen 16 Ratten erst 35–40 Minuten nach der Wasserintubation 3 Milli-Einheiten (mE) in 0,2 ccm physiol. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte subcutan verabreicht. Die Daten sind aus den Tabellen der Abb. 10 ersichtlich. Beim Vergleich mit den vorhergehenden Versuchen, bei denen Nikotin verwendet wurde, findet man, daß Umfang und Dauer der Diuresehemmung stark der der beiden früheren Versuche ähneln. Aus diesem Versuch könnte man schätzen, daß 3 mE Tonephin durch etwa 0,2–0,3 mg Nikotinbase freigesetzt würden. Eine genaue Untersuchung dieser Frage ginge jedoch über den Rahmen dieser Arbeit hinaus.

In den beiden folgenden Versuchen wurden bei Einwirkung von Nikotin höhere Oxy-äthyl-theophyllin-Dosen verwendet.

Die Testgruppen (Abb. 11) erhielten hier 5,65 mg Oxy-äthyl-theophyllin (=5,0 mg Theophyllin) in 0,2 ccm physiol. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c., die Kontrollgruppen 0,2 ccm physiol. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c. unmittelbar nach der Wassergabe. Eine halbe Stunde danach wurde allen Gruppen 0,481 mg l-Nikotin-bitartrat (=0,25 mg Nikotinbase) in 0,2 ccm physiol. NaCl-Lösung pro 100 g Ratte s. c. injiziert.

	HAZ in Minuten	Ausscheidung nach 4 Std.
Testgruppen O-äth.-th. + Nik.-bitartr.	128,5'	55,0 cm³
Kontrollgruppen Nikotin-bitartrat	126,5'	70,0 cm³

Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge nach	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	Zugeführte Wassermenge
Testgrupp.	16,1	23,9	55,0	71,2	77,25 cm³
Kontrollgr.	9,8	34,8	71,0	87,2	80,25 cm³

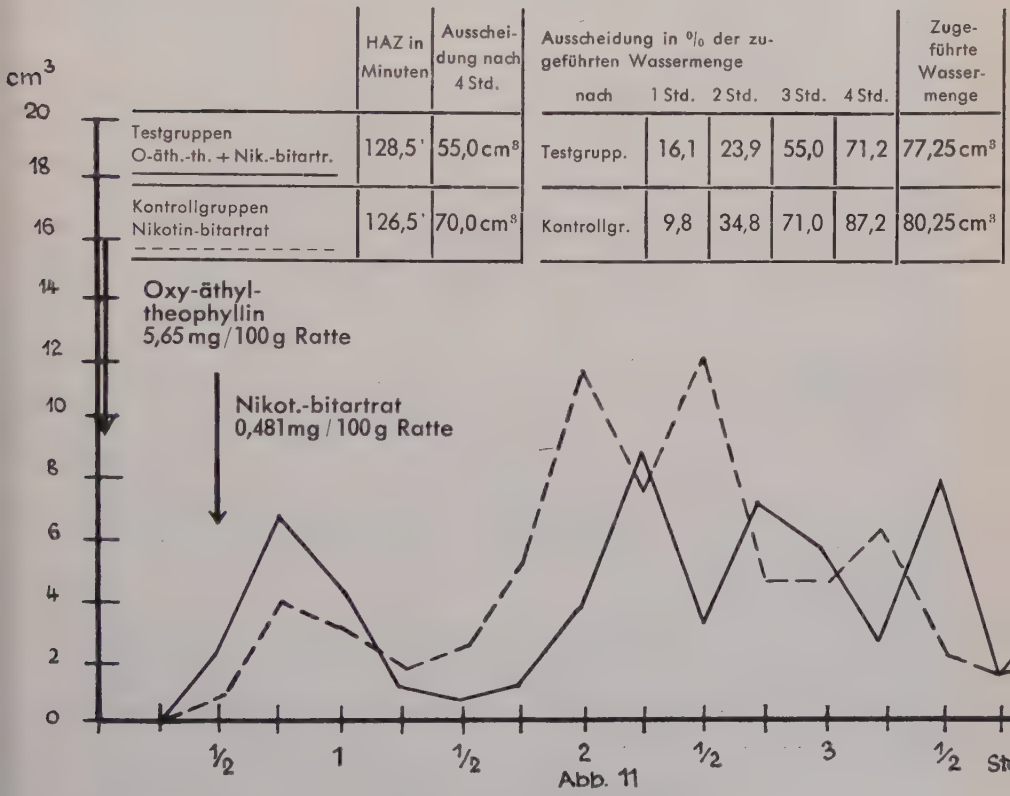


Abb. 11

Das Ergebnis erscheint merkwürdig. Die Testgruppen zeigten zwar nach einer Stunde gegenüber den Kontrollgruppen eine um 6,3 % geringfügig erhöhte Ausscheidung, blieben aber mit der Diurese in den folgenden Stunden weit zurück.

Die höhere Theophyllingabe zeigt, auch aus dem Vergleich der HAZ von 128,5/126,5 Min. zu schließen, zumindest keine eindeutige Wirkung.

	HAZ in Minuten	Ausscheidung nach 3 Std.
Testgruppen O-äth.-th. + Nik -bitartr.	110,5'	57,0 cm³
Kontrollgruppen Nikotin.-bitartrat	101'	61,0 cm³

	Ausscheidung in % der zugeführten Wassermenge nach 1 Std.	2 Std.	3 Std.	Zugeführte Wassermenge
Testgrupp.	7,5	38,7	71,2	80,0 cm³
Kontrollgr.	17,1	55,7	87,1	70,5 cm³

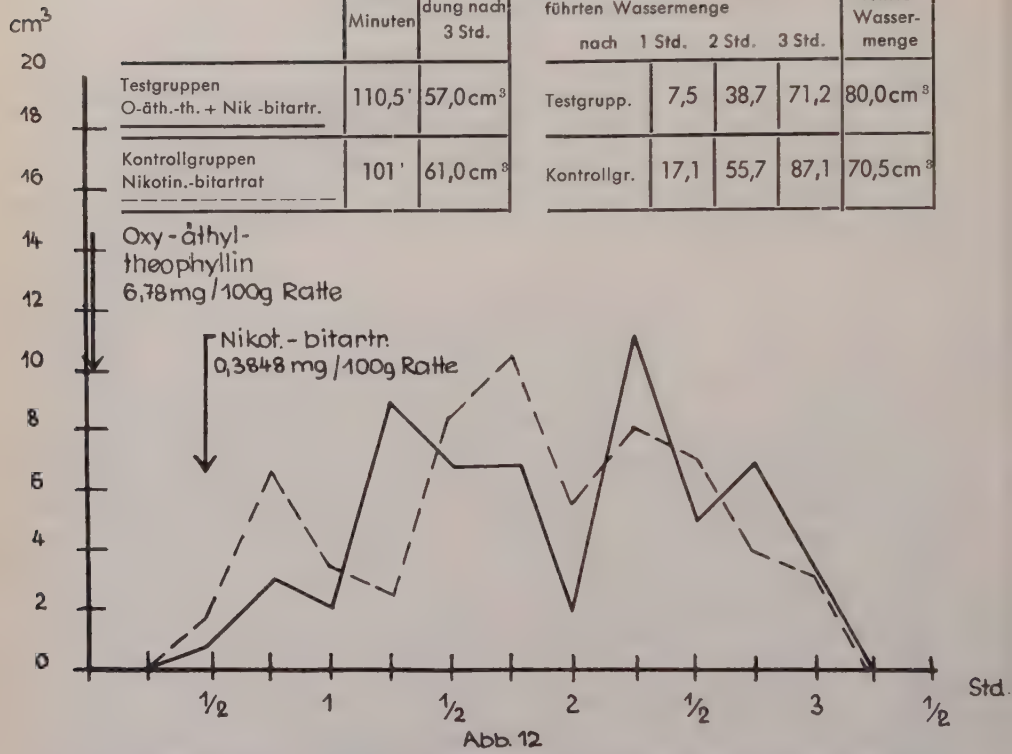


Abb. 12

Im Versuch der Abb. 12 wurden 6,78 mg Oxy-äthyl-theophyllin (≙6,0 mg Theophyllin) gewählt und 0,3848 mg l-Nikotin-bitartrat (≙0,2 mg Nikotinbase) pro 100 g Ratte. Die Anordnung und die übrigen Dosen sind dieselben wie in Abb. 11.

Hier, beim letzten Versuch, wird die eigenartige Tatsache noch offenbarer, daß Oxy-äthyl-theophyllin-Dosen der zuletzt angewandten Größenordnung eine wesentlich geringere Diurese zeigen als Kontrollen, die **kein** Diuretikum erhielten.

Besprechung der Ergebnisse.

In den Versuchen des Abschnitts A sahen wir, daß höhere Oxy-äthyl-theophyllin-Dosen gegenüber kleineren in Bezug auf die vielleicht erwartete größere Diurese keinen Vorteil bieten; im Gegenteil, höhere Dosen scheinen die Ratten zu geringerer Diurese anzuregen als kleine. Die größte Wirkung setzt aber früher ein: Verschiebung des Diuresegipfels nach links. HILDEBRANDT's (16) Versuche mit Oxy-äthyl-theo-

phyllin beim Meerschweinchen brachten in den ersten 30 Min. eine um 100 % höhere Diurese als die Kontrolle. An diesen Tieren zeigt sich also die Wirkung viel früher als bei der Ratte, außerdem scheint die Xanthindiurese beim Meerschweinchen wesentlich stärker zu sein. Der vergleichende Versuch mit verschiedenen Oxy-äthyl-theophyllin-Dosen (Abb. 6) ergibt, daß die diuresefördernde Wirkung der kleinen Dosen etwa 2-3 Stunden lang anhält, während größere ihren Gipfel bei einer Stunde erreichen, nach 2 Stunden jedoch praktisch keine Diureseerhöhung mehr sehen lassen. Diese Tatsache läßt sich auch aus den vorhergehenden Versuchen ableiten.

Die Versuche mit gleichzeitiger l-Nikotin-bitartrat-Gabe beweisen, daß Oxy-äthyl-theophyllin in kleinen Dosen immer eine erhöhte Diurese bringt, wenn auch das Nikotinsalz bei den Tieren, die Xanthin erhielten, nach $^3/_4$ Stunden eine gewisse Diuresehemmung zeigt. Eigenartig muten die beiden letzten Versuche des Abschnitts B an, bei denen Tiere, denen 5,65 mg und mehr Oxy-äthyl-theophyllin verabreicht wurde, keine, bzw. eine viel geringere Diurese aufweisen als Tiere, die nur l-Nikotin-bitartrat erhielten, obwohl derartige Oxy-äthyl-theophyllin-Dosen ohne gleichzeitige Nikotingabe ohne weiteres eine deutliche Diureseförderung erkennen ließen. Oxy-äthyl-theophyllin scheint demnach in höherer Dosierung die Wirkung des Nikotins zu potenzieren, wogegen man bei kleinen Dosen nachweisen kann, daß sie zumindest in der Lage sind, die Nikotin-Antidiurese zu durchbrechen.

In dem Versuch mit HHL-Hormon (Tonephin) ist die Analogie zur Nikotindiuresehemmung und die Ähnlichkeit mit den vorigen Versuchen deutlich zu sehen (Abb. 10). Auch hier gelingt es mit Oxy-äthyl-theophyllin, eine Adiuretin-Antidiurese wenigstens teilweise aufzuheben, was die Feststellung De MUYLDER's u. a. (siehe Einleitung) bestätigt, die nach Einwirken von HHL-Hormon ein Absinken der Harnmenge sahen, „obwohl die Hemmung durch Anregen einer Filtrationsdiurese durchbrochen wird" (zit. nach FREY, E. (7)).

Diese Ergebnisse dürften den Versuch rechtfertigen, mit Oxy-äthyl-theophyllin auch beim Menschen die nach akuten Nikotinvergiftungen eintretende Diuresehemmung aufzuheben, wobei dahingestellt sein mag, ob höhere Dosen hierbei ebenfalls einen therapeutisch unerwünschten Effekt im Sinne einer Verstärkung der Nikotinwirkung zeigen.

Zusammenfassung

Aus den in der vorliegenden Arbeit geschilderten Versuchen an Ratten läßt sich ableiten, daß unter relativ kleinen Dosen eines Diuretikums der Puringruppe (Oxy-äthyl-theophyllin) das Nikotin noch eine gewisse Diuresehemmung erzeugt, die jedoch bei Betrachtung der Gesamtausscheidung kaum ins Gewicht fällt. Höhere Oxy-äthyl-theophyllin-Dosen lassen dagegen eine Potenzierung der Nikotinwirkung eintreten.

Am Schluße danke ich Herrn Dr. med. K. Denninger, Assistenzarzt am Juliusspital zu Würzburg, für die Anregung zur vorliegenden Arbeit, Herrn Professor Dr. Dr. W. Neumann für die Überlassung von Arbeitsplatz, Versuchstieren und Apparaturen im Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg, sowie für die freundliche Übernahme des Referates, Frl. E. Franz für technische Assistenz bei den Tierversuchen.

Literatur

(1) Burn, J. H. u. a., Brit. Med. J. **1,** 403 (1945)

(2) Walker, J. M., Quart. J. Med. **18,** 41 (1941)

(3) Taylor, N. B. G. and Walker, J. M., Physiolog. **113,** 412 (1951)

(4) Bülbring, E. u. a., Quart. J. Med. **18,** 73 (1945)

(5) Bargmann, W., Geb. Hilfe und Frauenheilk. **13,** 193 (1953)

(6) Hild, W. u. Zetler, G., Experientia **7,** 189 (1953)

(7) Frey, E., Nierentätigkeit u. Wasserhaush., Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-Göttingen 21, 35 (1951)

(8) Frey, E. u. Frey, J., Die Funktionen der gesunden und kranken Niere, Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-Göttingen 95, (1950)

(9) Goodman, L. a. Gilman, A., The Pharmacological Basis of Therapeutics, The Mac Millan Company, New York 648 (1941)

(10) MØller, K. O., Pharmakologie, Schwabe-Verlag, Basel, 420 (1947)

(11) Schwalb, H. und Hensel, H., Arch. exper. Path. und Pharmakol. **221,** 198 (1954)

(12) Eichholtz, F., Lehrbuch der Pharmakol., Springer-Verlag, Berlin u. Heidelberg, 247, (1947)

(13) Gotsev, T., Arch. exper. Path. u. Pharmakol., **201,** 180, (1943)

(14) Holtz, P. u. Credner, K., Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **206,** 180 (1948)

(15) Pharmacopoea internationalis, editio prima, vol. I., p. 342 (1951)

(16) Hildebrandt, F., Dtsch. Med. Wchschr. **77,** 13 (1952)

Weitere Literatur:

Denninger, K., Nikotin u. Neurohypophyse, Arzneim.-Forschung, **4,** 79 (1954)

Burn, G. P. and Grewal, R. S., Brit. J. of Pharmacology and Chemotherapy, **6,** 471 (1951)

Lebenslauf

Ich wurde am 12. April 1928 zu Aschaffenburg als Sohn des Betriebsleiters Max Willner und seiner Ehefrau Klara, geb. Rothaug, geboren. Von 1934 bis 1938 besuchte ich die Volksschule Aschaffenburg-Leider und trat Ostern 1938 in das Humanistische Gymnasium Aschaffenburg über. Anfang 1944 wurde ich als Luftwaffenhelfer eingezogen und bei einer schweren Flakscheinwerferbatterie im Raume Frankfurt/Main eingesetzt. Nach dem Kriege beendigte ich 1946 in Aschaffenburg mit dem Abitur meine Schulausbildung. Im SS. 1948 begann ich in Würzburg das medizinische Studium, legte im Oktober 1950 das Physikum und am 16. April 1954 das Staatsexamen ab. Von Juni 1954 bis etwa Ende 1954 war ich als Pflichtassistent im Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg tätig.

Ehrenwörtliche Versicherung

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Kurt Willner